

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. August 2004 (05.08.2004)

PCT

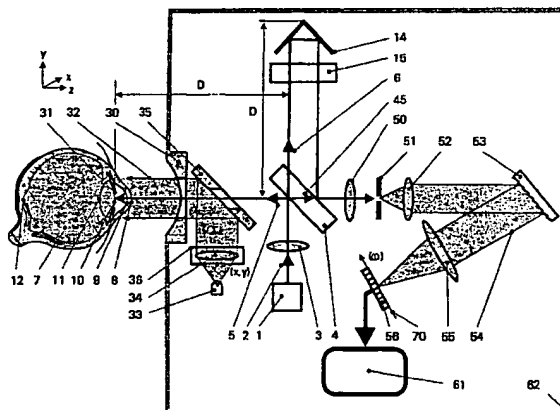
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/064628 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61B 5/00 (72) Erfinder; und
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/014279 (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FERCHER, Adolf,
Friedrich [AT/AT]; Hassreitersteig 3/11, A-1230 Wien
(AT).
(22) Internationales Anmeldedatum: 16. Dezember 2003 (16.12.2003) (74) Anwalt: BECK, Bernard; c/o Carl Zeiss Jena GmbH,
Carl-Zeiss-Promenade 10, 07745 Jena (DE).
(25) Einreichungssprache: Deutsch (81) Bestimmungsstaaten (national): JP, US.
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch (84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).
(30) Angaben zur Priorität: 103 02 849.8 23. Januar 2003 (23.01.2003) DE
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): CARL ZEISS MEDITEC AG [DE/DE];
Göschwitzer Strasse 51 - 52, 07745 Jena (DE).
Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD AND ASSEMBLY FOR MEASURING A DISPERSION IN TRANSPARENT MEDIA

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND ANORDNUNG ZUR MESSUNG DER DISPERSION IN TRANSPARENTEN MEDIEN



(57) Abstract: The invention relates to methods and assemblies for measuring a dispersion and content of glucose in organic transparent and semitransparent tissues and liquids by low-coherent interference optical refractometry. Low-coherent interferometry and spectral interferometry methods are modified in such a way that a tissue thickness and local dispersion are measurable. For a technology based on low-coherent interferometry, partial interferograms received from low-coherent interferograms $\langle I \rangle G \langle I \rangle$ (τ) are used for a dispersion measurement. For a technology based on spectral interferometry, the partial areas of a spectrum ω of a spectral interferogram are used for a dispersion measurement. The figure 6 displays an assembly based on spectral interferometry. A time-dependent low-coherent light source (1) illuminates a modified Michelson interferometer. A beam splitter (4) splits an illuminant beam into a measuring beam (5) and a reference beam (6). Light waves (46 and 6) reflected outside the interferometer reach a spectrometer at the exit of the interferometer. The recorded spectral interferogram $i(\omega)$ provides with a basis for calculating the dispersions of different waves. The viewing direction of the eye of a subject who makes said calculation is fixed by means of a target beam (32).

(57) Zusammenfassung: Räumlich lokalisierte Dispersions- und Glukose-Messung mittels optischer Kurzkohärenz Interferenz-Refraktometrie Diese Anmeldung betrifft Verfahren und Anordnungen zur Messung der Dispersion und des Glukosegehalts in transparenten und teiltransparenten Geweben und Körperflüssigkeiten. Verfahren der Kurzkohärenz-Interferometrie und Spektral-Interferometrie werden zur Messung der Gewebedicke als auch zur Messung der lokalen

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2004/064628 A1



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Dispersion modifiziert. In der auf Kurzkohärenz-Interferometrie basierenden Technik werden Teilinterferogramme aus dem Kurzkohärenz-Interferogramm $G(\tau)$ zur Dispersionsmessung benutzt, in der auf Spektral-Interferometrie beruhenden Technik werden Teilbereiche aus dem ω -Spektrum des spektralen Interferogramms zur Dispersionsmessung benutzt. Figur 6 zeigt eine auf Spektral-Interferometrie beruhende Anordnung. Eine zeitlich kurzkohärente Lichtquelle (1) beleuchtet das modifizierte Michelson-Interferometer. Der Strahlteiler (4) teilt den beleuchtenden Strahl in Messstrahl (5) und Referenzstrahl (6). Die aus dem Interferometer reflektierten Lichtwellen (45) und (6) treffen am Interferometerausgang auf das Spektrometer. Das registrierte spektrale Interferogramm $i(\omega)$ bildet die Basis für die Berechnung der Dispersionen verschiedener Ordnungen. Die Blickrichtung des Probandenauges wird dabei mittels eines Zielstrahls (32) fixiert.

Verfahren und Anordnung zur Messung der Dispersion in transparenten Medien

Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren und Anordnungen zur Messung der Dispersion und der Bestimmung der Konzentration in Medien, wie Geweben und wässrigen Lösungen, enthaltener und die Dispersion beeinflussender Stoffe. Die hier beschriebenen Anordnungen eignen sich zur räumlich lokalisierten Messung der Dispersion verschiedener Ordnungen in transparenten und teiltransparenten Geweben und Körperflüssigkeiten, insbesondere im Kammerwasser des menschlichen Auges. Aus dieser Dispersionsmessung lässt der Wert darin enthaltenen Konzentrationen, wie beispielsweise von Glukose bestimmen.

Eine in vieler Hinsicht noch unerforschte Frage ist die Dynamik des Glukosegehalts in den verschiedenen Körpergeweben, insbesondere des Auges. Die hier vorgeschlagenen Lösungen erlauben auch eine schnelle quantitative Bestimmung des Glukosegehalts in transparenten und halbtransparenten Geweben. Damit wird eine vollständig nicht-invasive Methode zur Blutzuckerbestimmung bei Diabetikern zur Verfügung gestellt.

Bei Diabetes, vor allem bei Diabetes mellitus, ist eine optimale Einstellung des Blutzuckerspiegels Voraussetzung für die Vermeidung von Folgeerkrankungen. Nur Diabetiker, die ihre Stoffwechselwerte regelmäßig kontrollieren, können Spätkomplikationen verzögern oder sogar verhindern. Der Blutzuckerspiegel des Menschen liegt normal zwischen 50 mg/dl und höchstens 140 mg/dl (nach dem Essen). Ziel der Diabetestherapie ist, diesen Blutzuckerwerten möglichst nahe zu kommen.

Die gegenwärtige Standard Blutzucker-Messung auf Basis der Glukose-Oxydation erfordert eine Blutentnahme aus dem Körper, ist also ein invasives Verfahren. Wegen der Angst vor Selbstverletzung und Schmerzen ist diese Methode jedoch stark eingeschränkt. Dies kann insbesondere bei diabetisch

erkrankten Kindern, bei denen die Eltern die Messung durchführen müssen, zum Problem werden. Auch werden von Diabetikern Messungen, die unter Umständen in der Öffentlichkeit stattfinden müssten, oft unterlassen. Bei älteren Menschen kann die Blutzuckermessung wegen Verhornung der Fingerkuppen und mangelhafter Durchblutung mit den herkömmlichen Methoden oft gar nicht mehr durchgeführt werden.

Nach dem bekannten Stand der Technik gibt es einige teil-invasive Verfahren, wie die Iontophorese (z. B. Gluco Watch von Cygnus), die nur eine geringfügige Verletzung (Abrasion) der Epidermis erfordern. Nachteilig bei diesen Methoden ist das Erfordernis des engen, durch nichts (auch nicht durch Schweiß) gestörten Hautkontakts und die durch die Haut bedingte Zeitverzögerung.

Die meisten nicht-invasiven Verfahren arbeiten optisch (siehe: McNichols RJ & Coté GL (2000) Optical glucose sensing in biological fluid: an overview. *Journal of Biomedical Optics* 5(1): 5-16). Hierzu gehören Methoden, die auf Basis von NIR Transmission und Remission oder von Lichtreflexion arbeiten, sowie Polarimetrie und Raman-Spektroskopie benutzen. Weiterhin wurden auf Basis der OCT arbeitende Streulichtverfahren, auf IR Emissions-Spektrometrie beruhende Methoden und photoakustisch arbeitende Verfahren beschrieben (Zuomin-Zhao and Myllyla, R. Photoacoustic determination of glucose concentration in whole blood by a near-infrared laser diode. *Proc. SPIE* 4256, 77-83. 2001). Allerdings hat keines dieser nicht-invasiven Verfahren bisher Anwendung gefunden. Gründe hierfür sind: zu geringe Empfindlichkeit der Verfahren, zu große Streuung der Messwerte oder zu umständliche Anwendung für den Patienten.

Eine grundsätzliche Methode zur Messung der Dispersion verschiedener Ordnung in Transmission haben van Engen u. a. 1998 beschrieben (Van-Engen-AG, Diddams-SA, and Clement-TS. Dispersion measurements of water with white-light interferometry. *Applied-Optics* 37(24), 5679-5686. 1998). Hierbei wird in einem ersten Schritt das von der Messprobe beispielsweise im Messarm eines Michelson-Interferometers erzeugte Interferogramm $G(\tau)$

registriert, Fourier-transformiert und liefert $I(\omega) = S(\omega) \exp[ik(\omega)d]$. Ein Polynom-Fit an die Phasenwerte $k(\omega) \cdot d$ bildet die Basis zur Bestimmung der Dispersionen verschiedener Ordnungen als Glieder einer Taylor-Reihe. Das Verfahren von van Engen u. a. arbeitet im Durchlicht und erfordert Küvetten bekannter Tiefe. Ein solches Verfahren ist deshalb am Auge nicht anwendbar.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde eine technische Lösung zur nicht-invasiven Bestimmung der Stoffkonzentration in transparenten oder teiltransparenten okulären Flüssigkeiten oder Geweben, insbesondere der Glukosekonzentration zu entwickeln.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch die Merkmale der unabhängigen Ansprüche gelöst. Bevorzugte Weiterbildungen und Ausgestaltungen sind Gegenstand der abhängigen Ansprüche.

Die hier dargelegten Verfahren und Anordnungen liefern zuverlässige und genaue Messwerte und sind einfach und bequem handhabbar. Die Lösungen beruhen auf der Messung der Dispersion des Kammerwassers des Auges. Zur Messung genügt ein Blick in den aus dem Gerät austretenden Zielstrahl und ein Knopfdruck zur Auslösung der Messung. Gegenstand der Anmeldung sind 2 unterschiedliche Anordnungen zur Messung der Dispersionen und des Glukosegehalts in okulären Geweben und/oder anderen teiltransparenten Substanzen. Da die vorgeschlagenen Lösungen mit reflektiertem Licht arbeiten, kann zusätzlich die Tiefe der von der Messung erfassten Kompartimente, wie beispielsweise die Korneadicke und die Vorderkammertiefe gemessen werden.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand unterschiedlicher Ausführungsbeispiele beschrieben. Dazu zeigen

Figur 1: das optische Prinzip des Kurzkohärenz-Interferometers zur Dispersions- und Glukose-Messung,

- Figur 2: eine Reihe von Teilinterferogrammen von okulären Grenzflächen,
- Figur 3: das spektrale Interferogramm für eine lichtreflektierende Stelle,
- Figur 4: ein empirisches Kalibrierungsdiagramm für die Glukosekonzentration,
- Figur 5: das Signal eines Kalibrier-Interferometers,
- Figur 6: das optische Prinzip des Spektral-Interferometers zur Dispersions- und Glukose-Messung und
- Figur 7: den Gebrauch eines erfindungsgemäßen Glukometers.

Die im folgenden beschriebenen Anordnungen und Verfahren kombinieren Kurzkohärenz Längenmessung mit Kurzkohärenz Dispersionsmessung und sind für *in vivo* Messungen am Auge geeignet. Die zugrundeliegenden physikalischen Methoden sind

- die Kurzkohärenz-Interferometrie und
- die Spektral-Interferometrie.

Diese Methoden sind als *Time-domain LCI* und als *Fourier-domain LCI* bekannt; siehe den Aufsatz von A. F. Fercher und C. K. Hitzenberger: Optical Coherence Tomography, in: *Progress in Optics Vol. 44 (2003), Ch. 4*, Editor E. Wolf. Gegenüber den dort beschriebenen Verfahren und Anordnungen der Kurzkohärenz-Längenmessung ermöglichen die vorgeschlagenen Lösungen sowohl die Messung der Längen der Kompartimente als auch die Messung deren Dispersionen. Insbesondere die Messung der Dispersionen und des daraus folgenden Glukosegehalts in Kompartimenten wie Geweben und wässrigen Lösungen, beispielsweise dem Kammerwasser des menschlichen

Auges, sind wesentlicher Bestandteil der vorliegenden Lösung. Gegenüber den bisherigen Methoden der Interferenz-Refraktometrie messen die hier vorgeschlagenen Anordnungen und Verfahren nicht nur die Dispersion der durchstrahlten Medien sondern auch deren Dicke. Die erfindungsgemäßen Lösungen basieren auf zwei unterschiedlichen Messstrahlengängen und den zugehörigen beiden Berechnungsverfahren.

Die zugrunde liegenden Technologien der Kurzkohärenz-Korrelations-Interferometrie und der Spektral-Interferometrie führen zu zwei unterschiedlichen Messstrahlengängen (gemäß der **Figuren 1** und **6**). In beiden Fällen befindet sich die Probe in dem einen Arm eines Zweistrahl-Interferometers, beispielsweise eines Michelson-Interferometers. Während bei der Kurzkohärenz-Korrelations-Interferometrie der Referenzspiegel **14** des Interferometers zur Aufnahme des Interferogramms am Interferometer-Ausgang bewegt wird, bleibt der Referenzspiegel **14** bei der Messung per Spektral-Interferometrie ortsfest. Als Referenzspiegel **14** kommt vorzugsweise ein Tripelspiegel bzw. Tripelprisma zum Einsatz. Das am Interferometer-Ausgang austretende Lichtbündel wird mit einem Spektralphotometer analysiert. Beide Methoden liefern nach einigen Zwischenschritten die frequenzabhängige Übertragungsfunktion der Probe, aus deren Phasentermen man die Dispersionen des Probenstoffs berechnet. Im folgenden werden zunächst die einzelnen Schritte der zwei Berechnungsverfahren und anschließend die beiden Messanordnungen detailliert beschrieben.

1. Berechnungsverfahren

1.1. Längen- und Dispersionsmessung mittels Kurzkohärenz Korrelations-Interferometrie

1.1.1. Längenmessung

Am Interferometerausgang wird durch einen beispielsweise kontinuierlich verschobenen Referenzspiegel eine laufend veränderte optische Wegdifferenz L zwischen Referenz- und Messstrahl und damit ein von der Laufzeitdifferenz τ abhängiges Interferogramm $G(\tau)$ hervorgerufen. Die Laufzeitdifferenz $\tau = L/c$ ist der hierbei zwischen den Teilstrahlen des Interferometers auftretende Zeitverzug. $G(\tau)$ ist ein Signal, wie in der Figur 2 abgebildet. Aus dem Abstand der Teilinterferogramme 21, 22, usw. (in unserem Ausführungsbeispiel bis 24) ergeben sich, wie in der Kurzkohärenz-Korrelations-Interferometrie üblich, die Dicken der Kompartimente.

1.1.2 Dispersionsmessung

Erfindungsgemäß erhält man die ortsabhängigen Dispersionswerte aus den isolierten Teilinterferogrammen 21 bis 24. Zunächst erhält man durch Fourier-Transformation komplexe Teilinterferogramm-Spektren $I_{21}(\omega)$, $I_{22}(\omega)$, usw.. Die Teilinterferogramm-Spektren $I_{21}(\omega)$, $I_{22}(\omega)$ usw. haben die spektralen Phasen $\Phi_{21}(\omega) = 2k(\omega)d_1$, $\Phi_{22}(\omega) = 2k(\omega)d_2$ usw. woraus man – nach einem wahlweise vorher durchgeführten Polynom-Fit mit beispielsweise Zernike-Polynomen – nach van Engen u. a. (1998) Ausdrücke für die Ableitungen der Wellenzahlen $k(\omega)$ bekommt: Die s-ten Ableitungen der Wellenzahlen $k(\omega)$

$$\frac{d^s k}{d\omega^s},$$

bestimmt aus den Teilinterferogrammen 21, 22, usw., sind die Dispersionen s-ter Ordnung für die Strecken d_1 , d_2 , usw..

1.2. Längen- und Dispersionsmessung mittels Spektral-Interferometrie

1.2.1 Längenmessung

Zunächst wird das am Interferometerausgang bei fixem Referenzspiegel auftretende spektrale Interferogramm $i(\omega)$ registriert. Für einzelne lichtemittierende Stellen im Messobjekt hat der Intensitätsverlauf dieses Interferogramms in der Spektralebene 70 des Spektrometers eine Periodenlänge P im ω -Raum, die indirekt proportional zum Abstand dieser Stelle von der virtuellen Position des Referenzspiegels (gespiegelt um den Strahlteiler des Interferometers) ist. Siehe dazu **Figur 3**. Durch Hilbert-Transformation von $i(\omega)$ erhält man das komplexe Interferogramm $I(\omega)$. Eine Fourier-Transformation liefert das Interferogramm $G(\tau)$ und damit auch die Teilinterferogramme sowie die Dicken der Kompartimente, wie zuvor unter Punkt 1.1.1 beschrieben.

1.2.2 Dispersionsmessung

Die Dispersion kann grundsätzlich wie unter Punkt 1.1.2, anhand der Teilinterferogramme berechnet werden. Wegen der geringen Anzahl von Abtastwerten je Teilinterferogramm würde dies jedoch eine geringe Empfindlichkeit und Genauigkeit liefern. Größere Empfindlichkeit erhält man, wenn man erfindungsgemäß wie folgt vorgeht: Das Interferogramm-Spektrum $I(\omega)$ enthält je nach Distanz der lichtemittierenden Stelle im Auge Lichtanteile mit unterschiedlich großen Periodenlängen P im ω -Raum. Die Abtastung muss dem Sampling-Theorem entsprechend mit so hoher Raumfrequenz erfolgen, dass Aliasing unterbleibt. Das ist nach den Regeln der Spektral-Interferometrie der Fall, wenn $N = \frac{2\Delta K}{\pi} z_S$ Abtastwerte registriert werden; $\Delta K = \frac{2\Delta\omega}{c}$ ist dabei der Streuvektor, $\Delta\omega$ die Frequenzbandbreite des Lichts und z_S der maximale Abstand einer lichtemittierenden Messobjektstelle von der virtuellen Position des Referenzspiegels (gespiegelt um die Strahlteilerfläche des Interferometers).

Wie **Figur 3** zu entnehmen ist, gehören zu den vom Referenzspiegel am weitest entfernten Reflexionsstellen die kleinsten Periodenlängen P im

Intensitätsspektrum und damit die größten 1/P-Frequenzen im Intensitätsverlauf in der Spektralebene 70. Um Verwechslungen mit der Lichtfrequenz ω zu vermeiden, wird diese Frequenz als „1/P-Frequenz“ bezeichnet. Die Abtastung in der Spektralebene 70 muss daher so erfolgen, dass das Sampling-Theorem für die von der Referenzspiegelposition virtuell am weitest entfernten Reflexionsstellen erfüllt wird, da es sonst wegen des „Aliasing“ Phänomens zur Verschiebung von Signalanteilen entlang der Messstrecke kommt. Zur Messung wird der Referenzspiegel so positioniert, dass seine virtuelle Lage möglichst nahe jener Messobjektposition kommt (am Auge beispielsweise die Linsen-Vorderfläche), wo die Dispersion bestimmt werden soll. Hierzu gehören dann die tiefsten 1/P-Frequenzen im Intensitätsverlauf in der Spektralebene 70 bzw. die größten Periodenlängen P. Nach erfolgter Abtastung werden die höheren 1/P-Frequenzen im Intensitätsverlauf in der Spektralebene 70 rechnerisch eliminiert. Die Dispersionen werden erfindungsgemäß aus der Phase $\Phi(\omega) = k(\omega)d$ des verbleibenden 1/P-Tiefpass-Spektrums im Intensitätsverlauf in der Spektralebene 70 bestimmt. Man erhält die Dispersionen zu der dem Referenzspiegel virtuell nächstliegenden Grenzfläche.

2. Anordnungen

2.1 Kurzkohärenz-Korrelations-Interferometrie

Das optische Prinzip des Kurzkohärenz-Interferometers ist in der **Figur 1** dargestellt. Eine zeitlich kurzkohärente Lichtquelle 1, beispielsweise eine Superlumineszenzdiode oder ein Multimodenlaser, eine LED, eine Plasmalichtquelle, eine Halogenlampe oder eine Glühlampe emittiert einen kurzkohärenten Lichtstrahl 2, der von der Optik 3 kollimiert wird, in das modifizierte Michelson-Interferometer mit dem Strahlteiler 4. Der Strahlteiler 4 teilt diesen Strahl in Messstrahl 5 und Referenzstrahl 6. Der Messstrahl 5 trifft auf das Auge 7 und wird von dessen Grenzflächen, beispielsweise Kornea-Vorderfläche 8, Kornea-Rückfläche 9, Linsen-Vorderfläche 10, Linsen-

Rückfläche **11** und Fundus **12** zurück reflektiert. Die reflektierten Lichtwellen **45** durchlaufen das Interferometer und treffen auf den Photodetektor **13**. Der Referenzstrahl **6** wird von dem Tripelprisma **14** reflektiert, transmittiert die Planplatte **15** (ein zweites Mal) und wird von der Rückfläche des Strahlteilers **4** auf den Photodetektor **13** reflektiert, wo es zur Interferenz mit den vom Auge **7** reflektierten Wellen **45** kommt.

Zur Registrierung des Interferogramms $G(\tau)$ wird der Referenzspiegel **14** mit Hilfe einer aus Schlitten **16**, Führung **17**, Antriebsspindel **18** und Motor **19** bestehenden Scanningvorrichtung bewegt. Damit verbunden ist eine Doppler-Verschiebung der reflektierten Referenzwelle. Das Interferogramm $G(\tau)$ erhält man aus dem photoelektrischen Signal des Detektors **13** durch Frequenzbandfilterung bei der Dopplerfrequenz. Wenn die optischen Wegstrecken in Messstrahl **5** und Referenzstrahl **6** innerhalb der Kohärenzlänge gleich groß sind, wie beispielsweise in der **Figur 1** mit der Strecke D für die Linsen-Vorderfläche **10** angedeutet, tritt am Photodetektor **13** ein photoelektrisches Wechsel-Signal mit dieser Dopplerfrequenz auf, wie in der **Figur 2** mit dem Teilinterferogramm **23** angedeutet. Die z -Koordinate der **Figur 2** ist über die Geschwindigkeit v des Referenzspiegels **14** mit der τ -Koordinate verknüpft: $\tau = 2z/c$ und $z = v \cdot t$, wobei l_C die Kohärenzlänge ist. $G(z)$ enthält eine Reihe von Teilinterferogrammen, gemäß **Figur 2**: dabei ist **21** das Interferogramm der von der Kornea-Vorderfläche **8** reflektierten Welle mit der Referenzwelle **6**; **22** jenes der von der Kornea-Rückfläche **9** reflektierten Welle mit der Referenzwelle **6**; **23** jenes von der Linsen-Vorderfläche **10** reflektierten Welle mit der Referenzwelle **6** und **24** jenes von der Linsen-Rückfläche **11** reflektierten Welle mit der Referenzwelle **6**. Das Interferogramm der vom Fundus **12** reflektierten Welle mit der Referenzwelle **6** ist nicht dargestellt. In der Physik werden diese Interferogramme auch als Interferenz von an den Grenzflächen reflektierten Wellengruppen mit jener des Referenzarms beschrieben. Die **Figur 2** deutet die dispersionsbedingte

Zunahme der Kohärenzlänge l_C entlang der Abszisse sowie eine Veränderung der Signalform dieser Wellengruppen an.

Die in der **Figur 2** skizzierte dispersionsbedingte Veränderung der Teilinterferogramme $G(z)$ ist die Basis für die hier präsentierte Dispersions- und Glukosemessung. Die Stellen, an denen die Teilinterferogramme im Messobjekt entstehen, sind daher mögliche Positionen für die Dispersionsmessung. Die Dispersion 1. Ordnung, das ist $\frac{dk}{d\omega}$, verursacht eine von der Phasengeschwindigkeit c des Lichts unterschiedliche

Gruppengeschwindigkeit: $v_G = \left[\left(\frac{dk(\omega)}{d\omega} \right)_{\omega_0} \right]^{-1} = \frac{c}{n_G}$, $k(\omega) = \frac{2\pi}{\lambda}$ ist die

Wellenzahl, $\omega_0 = 2\pi\nu_0$ mit der mittleren Frequenz ν_0 der Lichtwelle.

$n_G = n - \lambda \frac{dn}{d\lambda}$ ist der Gruppenindex, n ist der Brechungsindex. Die Dispersion

2. Ordnung ist $\frac{d^2k}{d\omega^2} = \frac{1}{2\pi} \frac{c}{\nu^3} \frac{d^2n}{d\lambda^2}$; diese verändert die Kohärenzlänge und die

Form der Teilinterferogramme. Da der spektrale Verlauf des Brechungsindex n durch die Polarisierbarkeit der Moleküle des Mediums bestimmt wird, sind

dieser, als auch seine s -ten Differentialquotienten $\frac{d^s n}{d\lambda^s}$ charakteristisch für die

das Licht transmittierenden Molekülarten. Für eine solche Charakterisierung kann also sowohl der spektrale Verlauf von $n(\lambda)$ als auch der spektrale Verlauf

der s -ten Differentialquotienten $\frac{d^s n(\lambda)}{d\lambda^s}$ herangezogen werden.

Es hat sich gezeigt, dass bereits die Verwendung der Dispersion 2. Ordnung

($\propto \frac{d^2n}{d\lambda^2}$) den Glukosegehalt in wässrigen Lösungen mit einer Empfindlichkeit

bestimmen lässt, die von der Größe der physiologisch relevanten Werte ist [Liu et al., Proc. SPIE 2003]. Eine entsprechende vorläufige Kalibrierungsgraphik ist

in der **Figur 4** abgebildet. Das Verfahren kann durch besonders breitbandige Lichtquellen und unter Einbeziehung der spektralen Werte der Dispersion 1. Ordnung, der spektralen Werte der Dispersion 3. Ordnung und des spektralen Brechungsindex noch empfindlicher und genauer werden.

Um die Datenregistrierung und -verarbeitung nicht mit gerätebedingter Dispersion zu belasten, ist es sinnvoll, die Dispersion im Messarm bis zur Position der Dispersionsmessung mit gleich großer Dispersion im Referenzarm zu kompensieren. Um bei der Dispersionsmessung am Auge den Einfluss des Wassers auf die Dispersion des Kammerwassers zu kompensieren, kann man im Referenzstrahl eine wassergefüllte Küvette anordnen, deren Wasserstrecke jener der Kammertiefe plus der Korneadicke entspricht. Wegen des großen Wassergehalts der Kornea kann man diese in die Dispersionskompensation für Wasser mit einbeziehen. Anstelle der wassergefüllten Küvette kann man auch, entsprechend **Figur 1**, eine Planplatte **15** aus Glas im Referenzstrahl anordnen. Diese muss dieselbe Dispersion erzeugen, wie die 3,6mm lange Strecke vom Korneascheitel bis zum vorderen Linsenscheitel (Gullstrand-Auge). Für BK 7 und die Dispersion 2. Ordnung ist das für $\lambda = 0,5\mu\text{m}$ bis $\lambda = 0,8\mu\text{m}$ beispielsweise bei einer Dicke von rund 2,3mm der Fall. Dann verbleibt im Idealfall im Interferogramm nur die Wirkung der von dem gelösten Stoff, wie beispielsweise Glukose, erzeugten Dispersion.

Die Dispersionswirkung der Glukose ist proportional zu deren Konzentration im Kammerwasser als auch zur Vorderkammertiefe. Zur Bestimmung der Kammerwasser-Glukose muss man daher die Vorderkammertiefe und die Korneadicke kennen. Diese Dicken entsprechen den Abständen der Interferogramme **21** und **22** sowie **22** und **23**. Die Korneadicke ist $\tau_C \cdot v_{GC}$, die Vorderkammertiefe ist $\tau_{VK} \cdot v_{GVK}$, worin v_{GC} und v_{GVK} die Gruppengeschwindigkeiten in der Kornea und in der Vorderkammer sind.

Die Information über die Vorderkammer-Glukose steckt im Interferogramm **23** der Linsen-Vorderfläche **10**. Zur Erfassung des Interferogramms **23** der Linsen-Vorderfläche **10** genügt eine sehr kurze Bewegung des Referenzspiegels **14**; grundsätzlich genügt eine Strecke von einigen Kohärenzlängen. Je nach Bandbreite der Lichtquelle **1** sind das einige Mikrometer bis einige -zig Mikrometer. Es wird daher neben dem vom Schlitten **16** ausgeführten Kurzkohärenz-Tiefenscan (in der Literatur auch als A-Scan bekannt), für diese Dispersionsmessung ein Kurzscan-Modus für den Referenzspiegel vorgesehen; bei dem er nur um eine kurze Strecke, beispielsweise $\frac{1}{2}$ mm virtuell zentriert um die Position der Dispersionsmessung, beispielsweise um die Position der Linsen-Vorderfläche **10**, bewegt wird. Das kann durch einen entsprechenden elektrischen Kurzscan-Modus der den Antriebsmotor **19** steuernden Kontrolleinheit **25** erfolgen. Ein solcher Kurzscan-Modus kann auch dadurch realisiert werden, dass der Referenzspiegel **14** mittels einer piezoelektrischen Verstelleinheit **20** auf dem Schlitten **16** befestigt ist, mit deren Hilfe bei feststehendem Schlitten **16** eine präzise Bewegung um einige -zig Mikrometer bis einige hundert Mikrometer ausgeführt wird. Anstelle der piezoelektrischen Verstellung kann der Kurzscan-Modus auch durch eine elektrodynamische Verstellung mittels sogenannter „Voice-Coil“ oder eine andere Feinverstellung realisiert werden. Es sei darauf hingewiesen, dass auch der Kurzkohärenz-Tiefenscan selbst mit einer der zuletzt genannten Vorrichtungen ausgeführt werden kann. Auch in diesem Fall kann der Kurzscan-Modus mittels der elektrischen Kontrolleinheit **25** realisiert werden. Schließlich kann der A-Scan auch mittels der von Kwong et al 1993 [Kwong-KF, Yankelevich-D, Chu-KC, Heritage-JP, and Dienes-A: 400-Hz mechanical scanning optical delay line. Opt. Lett. 18(7), 558-560, 1993] beschriebenen „Dealy Line“ ausgeführt werden. Hier kann der Kurzscan-Modus durch entsprechende elektrische Ansteuerung eines Kippspiegels realisiert werden.

Allerdings muss beim Kurz-Scanmodus darauf geachtet werden, dass dieser tatsächlich auch zentriert um die Position der Dispersionsmessung, also beispielsweise der Linsen-Vorderfläche **10** erfolgt. Das ist bei freier

Beweglichkeit des Kopfs (insbesondere des Probandenauges) relativ zum Interferometer nicht zu gewährleisten. Daher wird eine Stirnstütze 63 vorgesehen, mit deren Hilfe man durch Abstützen des Kopfs am Messgerät einen bis auf etwa $\frac{1}{2}$ mm genauen Geräteabstand gewährleisten kann (siehe **Figur 7**). Da die anatomische Lage des Auges 7 bezüglich der Stirn von Proband zu Proband variiert, muss diese Stirnstütze einen variablen Geräteabstand einzustellen erlauben. Entscheidend ist die richtige Position der Linsen-Vorderfläche 10 des Auges 7 und dementsprechend die Position der Iris und der Eintrittspupille.

Es wird daher eine Vorrichtung vorgesehen, die es erlaubt, die Eintrittspupille des Auges 7 reproduzierbar an dieselbe Position bezüglich des Interferometers zu bringen. Diese besteht aus einem (durchbohrten) sphärischen Hohlspiegel 30. Der Proband muss sein Auge 7 in eine solche Position bringen, dass der Hohlspiegel 30 die Eintrittspupille 31 des Auges 7 auf diese selbst im Maßstab 1:1 abbildet. Das ist der Fall, wenn der Proband, das Auge 7 dem Gerät nähernd, zum ersten Mal keinerlei Lichtempfindung mehr hat – oder, wenn der Proband, das Auge 7 vom Gerät entfernend, zum letzten Mal keinerlei Lichtempfindung mehr hat. Dieser Vorgang wird durch eine Stirnstütze 63 mit kontinuierlich einstellbarem Abstand erleichtert.

Ferner muss die Blickrichtung des Auges 7 fixiert werden. Hierbei ist zu beachten, dass die Sehachse ca. 5° bis 10° nasal (in Richtung Nase) zur imaginären Symmetrieachse des optischen Systems, der optischen Achse, liegt. Um die Reflexe von den Grenzflächen des Auges 7 in den Interferometer-Strahlengang zu bekommen, muss das Auge 7 entsprechend orientiert werden. Dies wird mittels eines Zielstrahls 32 erreicht, der von der punktförmigen Lichtquelle 33 und der Kollimationsoptik 34 erzeugt wird und über den durchbohrten Umlenkspiegel 35 auf das Auge 7 gerichtet wird. Die Kollimationsoptik 34 ist in ihrer Halterung 36 in x- und y-Richtung verschiebbar, so dass hierdurch unterschiedliche Neigungen des Zielstrahls 32 relativ zur Achse des Messstrahls 5 eingestellt werden können.

Zur Kompensation von Nichtlinearitäten bei der Verschiebung des Referenzspiegels 14 ist ein weiteres, gestrichelt gezeichnetes Kalibrier-Interferometer vorgesehen: dieses besteht aus der Lichtquelle 40, die im Gegensatz zur Lichtquelle 1 zeitlich hoch kohärent ist, wie beispielsweise ein Monomoden-Halbleiterlaser oder ein Helium-Neon-Laser. Ferner besteht dieses Kalibrier-Interferometer aus einer Kollimationsoptik 41, einem Umlenkspiegel 42, einem Endspiegel 43 und dem Photodetektor 44. Als Strahlteiler und Referenzspiegel fungieren der Strahlteiler 4 und der Referenzspiegel 14 des Kurzkohärenz-Interferometers. Der Strahlenverlauf des Kalibrier-Interferometers ist in der Figur 1 seitlich zum Strahlenverlauf des Kurzkohärenz-Interferometers versetzt gestrichelt gezeichnet. Er liegt jedoch tatsächlich etwas über oder unterhalb von dem Strahlenverlauf des Kurzkohärenz-Interferometers.

Die von den Photodetektoren gelieferten elektrischen Signale werden in dem Recheneinheit 60 verarbeitet. Dabei ist eine streng linear mit τ verlaufende Abszisse wichtig. Durch Geschwindigkeitsschwankungen des Referenzspiegels 14 entstehen hier jedoch gravierende Nichtlinearitäten in τ . Diese werden mit Hilfe des Photodetektor-Signals des Kalibrier-Interferometers behoben. Das Kalibrier-Interferometer liefert während der gesamten Verschiebung des Referenzspiegels 14 ein periodisches Signal mit einer Periodenlänge von der halben Wellenlänge seines Lichts, wie in der Figur 5 skizziert. Damit wird die Abszisse in konstante Abschnitte unterteilt, die als Zeitbasis für das synchron aufgezeichnete Messsignal dienen können und damit die Zeitskala des Messsignals linearisieren.

2.2 Spektral-Interferometrie

Dieses optische Prinzip ist in der Figur 6 dargestellt. Eine zeitlich kurzkohärente Lichtquelle 1, wie beispielsweise eine Superlumineszenzdiode,

ein Multimodenlaser, eine LED, eine Plasmalampe, eine Glühlampe oder eine Halogenlampe, emittiert einen kurzkohärenten Lichtstrahl 2, der von der Optik 3 in das modifizierte Michelson-Interferometer mit dem Strahlteiler 4 kollimiert wird. Der Strahlteiler 4 teilt diesen Strahl in Messstrahl 5 und Referenzstrahl 6. Der Messstrahl 5 trifft auf das Auge 7 und wird von dessen Grenzflächen, beispielsweise Kornea-Vorderfläche 8, Kornea-Rückfläche 9, Linsen-Vorderfläche 10, Linsen-Rückfläche 11 und Fundus 12 zurück reflektiert. Diese reflektierten Lichtwellen 45 durchlaufen das Interferometer und treffen auf das aus Eintrittsblende 51, Kollimationsoptik 52, Beugungsgitter 53, Fokussieroptik 55 und Detektorarray 56 bestehende Spektrometer. Der Referenzstrahl 6 transmittiert die Planplatte 15, wird von dem Referenzspiegel 14 reflektiert, transmittiert die Planplatte 15 ein zweites Mal und wird von der Rückfläche des Strahlteilers 4 in auf die Eintrittsblende 51 des Spektrometers gelenkt, wo es mit den vom Auge 7 reflektierten Wellen 45 interferiert.

Hier bildet das vom Detektorarray 56 in der Spektralebene 70 registrierte spektrale Interferogramm $i(\omega)$ die Basis für die Berechnung der Dispersionen s -ter Ordnung, wie unter Punkt 1.2.2 beschrieben. Die Messung der intraokulären Teilstrecken wie Korneadicke, Vorderkammertiefe und Linsendicke erfolgt nach den Regeln der Kurzkohärenz-Interferometrie („Fourier-domain LCI“, siehe die oben zitierte Übersichtsarbeit A. F. Fercher und C. K. Hitzenberger: Optical Coherence Tomography, in: *Progress in Optics*, Vol. 44 (2003), Ch. 4, Editor E. Wolf). Hierzu muss die virtuelle Position des Referenzspiegels (gespiegelt um die Strahlteilerfläche des Interferometers) etwa die doppelte Distanz der Summe dieser Teilstrecken vor der Kornea liegen. Die Stirnstütze 63 muss daher so ausgelegt sein, dass sie diesen Abstand einzustellen erlaubt.

Auch hier ist es sinnvoll, die Datenregistrierung und -verarbeitung nicht mit gerätebedingter Dispersion zu belasten und die Dispersion im Messarm mit gleich großer Dispersion im Referenzarm zu kompensieren. Beispielsweise

mittels einer wassergefüllten Küvette oder einer geeigneten Planplatte **15** aus Glas oder einem anderen transparenten Werkstoff mit geeigneter Dispersion.

Da die Information über die Vorderkammer-Glukose in dem von der Position der Dispersionsmessung, also beispielsweise der Linsen-Vorderfläche **10** reflektierten Licht steckt, sollte diese Position mit maximaler Auflösung erfasst werden. Um die Fourier-Komponenten des von der Position der Dispersionsmessung reflektierten Lichts mit maximaler Abtastrate zu registrieren, muss die virtuelle Position des Referenzspiegels (gespiegelt um die Strahlteilerfläche des Interferometers) – anders als bei der schon bekannten *Fourier-domain LCI* Längenmesstechnik – möglichst nahe an der Position der Dispersionsmessung liegen. Dazu wird eine Stirnstütze **63** vorgesehen, mit deren Hilfe man durch Abstützen des Kopfs am Messgerät einen bis auf etwa 1 mm genauen Geräteabstand gewährleisten kann. Da die anatomische Lage des Auges **7** bezüglich der Stirn von Proband zu Proband variiert, muss der Geräteabstand variabel einstellbar sein.

Entscheidend für die Messung der Kammerwasser-Dispersion ist die richtige Position der Linsen-Vorderfläche **10** des Auges **7**; diese entspricht der Position der Iris und damit der Eintrittspupille **31** des Auges **7**. Es wird daher auch hier eine Vorrichtung vorgesehen, mit deren Hilfe der Proband die Eintrittspupille **31** seines Auges **7** reproduzierbar an dieselbe Position bezüglich des Interferometers bringen kann. Dazu wird am Messfenster des Interferometers ein (durchbohrter) sphärischer Hohlspiegel **30** angebracht. Der Proband muss sein Auge **7** in eine solche Position bringen, dass der Hohlspiegel **30** die Eintrittspupille **31** des Auges **7** auf diese selbst im Maßstab 1:1 abbildet. Das ist der Fall, wenn der Proband, sein Auge **7** dem Gerät nähernd, zum ersten Mal keinerlei Lichtempfindung mehr hat – oder, wenn der Proband, sein Auge **7** vom Gerät entfernend, zum letzten Mal keinerlei Lichtempfindung mehr hat. Dieser Vorgang wird durch eine Stirnstütze **63** mit kontinuierlich veränderlichem Abstand erleichtert.

Auch hier muss die Blickrichtung des Auges 7 des Probanden fixiert werden. Dies wird auch hier mittels eines Zielstrahls 32 erreicht, der von der punktförmigen Lichtquelle 33 und der Kollimationsoptik 34 erzeugt wird und über den (durchbohrten) Umlenkspiegel 35 auf das Probandenauge 7 gerichtet wird. Die Optik 34 ist in ihrer Halterung 36 in x- und y-Richtung verschiebbar, so dass hierdurch unterschiedliche Neigungen des Zielstrahls 32 relativ zur Achse des Messstrahls 5 eingestellt werden können.

3. *Glukometer*

Die unter Punkt 1. beschriebenen Berechnungsverfahren werden in einer Recheneinheit 60 beziehungsweise 61 ausgeführt. Aus den berechneten Dispersionen wird der Glukosegehalt anhand gespeicherter empirischer Tabellen, wie beispielsweise der in **Figur 4** dargestellten, ermittelt. **Figur 7** zeigt den Gebrauch eines solchen Geräts. Für eine individuelle Glukosekontrolle kann die gesamte Anordnung inklusive der Recheneinheit (60 oder 61) leicht in einem Gehäuse 62 untergebracht werden, welches mit einer Hand vor das Auge 7 gehalten und mittels der Stirnstütze 63 an der Stirn abgestützt werden kann. An der Oberfläche befinden sich auch eine Anzeigeeinheit 64 für den aus den gemessenen Dispersionen mittels intern gespeicherter Tabellen ermittelten Glukosegehalt und Drehknöpfe 65 zur Einstellung des Zielstrahls 32.

Es sei noch darauf hingewiesen, dass die Abstandseinstellung mittels der Stirnstütze 63 und die Einstellung des Zielstrahls 32 für einen Probanden nur zu Beginn der Nutzung des Gerätes anfallen. Bei weiteren Glukose-Messungen können diese Einstellungen entfallen.

Die beschriebenen Verfahren messen die kumulative Dispersion bis zur Position der Dispersionsmessung. Diese Verfahren können daher zur Messung der Dispersionen in anderen Geweben als Kornea und Kammerwasser

eingesetzt werden. Beispielsweise zur Messung der kumulativen Dispersion in Kornea, Kammerwasser und Linse; oder zur Messung der kumulativen Dispersion in Kornea, Kammerwasser, Linse, und Glaskörper. Diese Verfahren können aber auch zur Messung der Dispersionen in anderen Geweben und Flüssigkeiten angewendet werden.

Entscheidend dabei ist die Position des Referenzspiegels: Bei der Spektral-Interferometrie muss dieser virtuell möglichst nahe an der Position der Dispersionsmessung sein, damit das Tiefpass-Spektrum das Signal aus der Position der Dispersionsmessung enthält. Bei der Kurzkohärenz Korrelations-Interferometrie muss die Scanstrecke des Kurzscan-Modus die Position der Dispersionsmessung enthalten. Durch Differenzbildung kann aus diesen Messwerten auch die Dispersion einzelner Gewebe alleine, beispielsweise die Dispersion der Augenlinse, bestimmt werden.

Bezugszeichenliste

- 1 Lichtquelle
- 2 kurzkohärenter Lichtstrahl
- 3 Optik
- 4 Strahlteiler
- 5 Messstrahl
- 6 Referenzstrahl
- 7 Auge
- 8 Kornea-Vorderfläche
- 9 Kornea-Rückfläche
- 10 Linsen-Vorderfläche
- 11 Linsen-Rückfläche
- 12 Fundus
- 13 Photodetektor
- 14 Referenzspiegel
- 15 Planplatte
- 16 Schlitten
- 17 Führung
- 18 Antriebsspindel
- 19 Motor
- 20 piezoelektrische Verstelleinheit
- 21 Teilinterferogramm (zu 8)
- 22 Teilinterferogramm (zu 9)
- 23 Teilinterferogramm (zu 10)
- 24 Teilinterferogramm (zu 11)
- 25 Kontrolleinheit
- 30 sphärischer Hohlspiegel
- 31 Eintrittspupille
- 32 Zielstrahl
- 33 punktförmige Lichtquelle
- 34 Kollimationsoptik

35	Umlenkspiegel
36	Halterung
40	Lichtquelle
41	Kollimationsoptik
42	Umlenkspiegel
43	Endspiegel
44	Photodetektor
45	reflektierte Lichtwellen
51	Eintrittsblende
52	Kollimationsoptik
53	Beugungsgitter
55	Fokussieroptik
56	Detektorarray
60	Recheneinheit
61	Recheneinheit
62	Gehäuse
63	Stirnstütze
64	Anzeigeeinheit
65	Drehknöpfe
70	Spektralebene

Patentansprüche

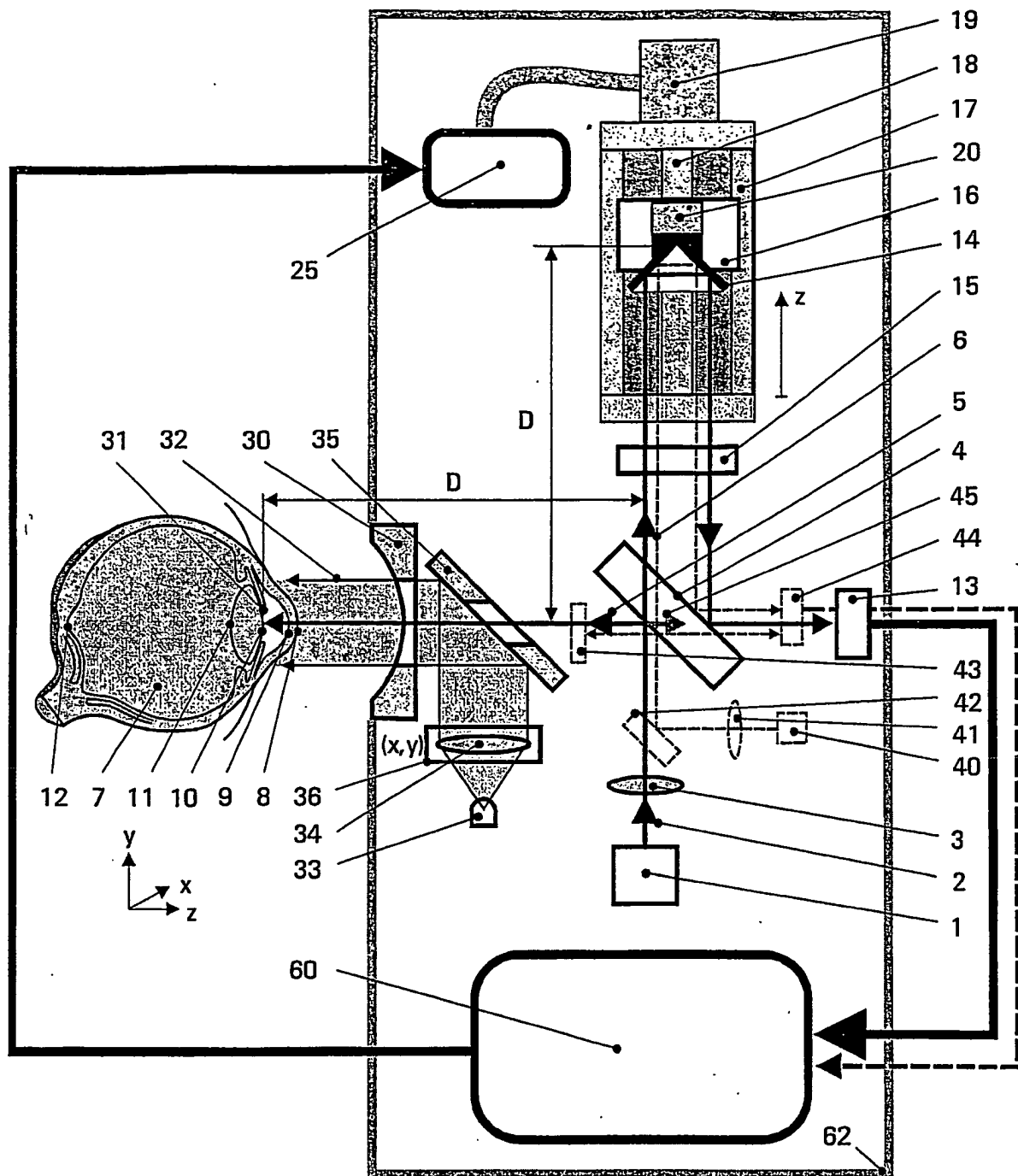
1. Verfahren zur Messung von Dicke und Dispersion transparenter oder teiltransparenter Gewebe bzw. Körperflüssigkeiten, durch anwenden der Kurzkohärenz-Interferometrie, bei dem aus den Ergebnissen der Dispersionsmessung der Gehalt darin enthaltener, die optischen Eigenschaften beeinflussender Stoffe, bestimmt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem der Gehalt der enthaltenen Stoffe mit Hilfe gespeicherter Tabellen ermittelt wird.
3. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 2, bei dem der Glukosegehalt mit Hilfe gespeicherter Tabellen aus den Ergebnissen der Dispersionsmessung ermittelt wird.
4. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, bei dem zur Dispersionsmessung nur Teilinterferogramme aus dem Kurzkohärenz-Interferogramm $G(\tau)$ verwendet werden.
5. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, bei dem die Dispersionsmessung durch einen Kurzscan um eine vorgewählte Stelle, insbesondere die virtuelle Position der Dispersionsmessung, durchgeführt wird.
6. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, bei dem die Dispersionsmessung durch anwenden der Kurzkohärenz-Interferometrie am Auge erfolgt.
7. Verfahren nach Anspruch 6, bei dem die relative Position eines Referenzspiegels (14) zum Auge (7) mit Hilfe einer Stirnstütze (63) fixiert und mittels eines Hohlspiegels (30) eingestellt wird.

8. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 6 bis 7, bei dem die Orientierung des Auges (7) relativ zum Messstrahl (5) eines Interferometers mit Hilfe eines Zielstrahls (32) erfolgt.
9. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 6 bis 8, bei dem als Interferometers ein modifiziertes Michelson-Interferometer verwendet wird.
10. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 6 bis 9, bei dem die Bewegung des Referenzspiegels (14) mit Hilfe eines Kalibrier-Interferometers registriert wird.
11. Anordnung zur Messung von Dicke und Dispersion transparenter und teiltransparenter Gewebe und Körperflüssigkeiten, bestehend aus einem Kurzkohärenz-Interferometer, und einer als Auswerteeinheit dienende Recheneinheit zur Bestimmung des Gehaltes darin enthaltener, die optischen Eigenschaften beeinflussender Stoffe.
12. Anordnung nach Anspruch 11, bei der in der Recheneinheit Tabellen zur Bestimmung des Gehaltes, insbesondere von Glukose gespeichert sind.
13. Anordnung nach mindestens einem der Ansprüche 11 bis 12, bei der das Kurzkohärenz-Interferometer und die als Auswerteeinheit dienende Recheneinheit (60) zur Bestimmung am Auge (7) verwendet werden.
14. Anordnung nach Anspruch 13, die zur Durchführung von Kurzscans um eine vorgewählte Stelle, insbesondere die virtuelle Position der Dispersionsmessung, über eine zusätzliche Kontrolleinheit (25) und einen Photodetektor (44) verfügt.
15. Anordnung nach mindestens einem der Ansprüche 13 bis 14, die zum relativen Positionieren und Fixieren eines Referenzspiegels (14) zum Auge (7) über eine Stirnstütze (63) und einen Hohlspiegel (30) verfügt.

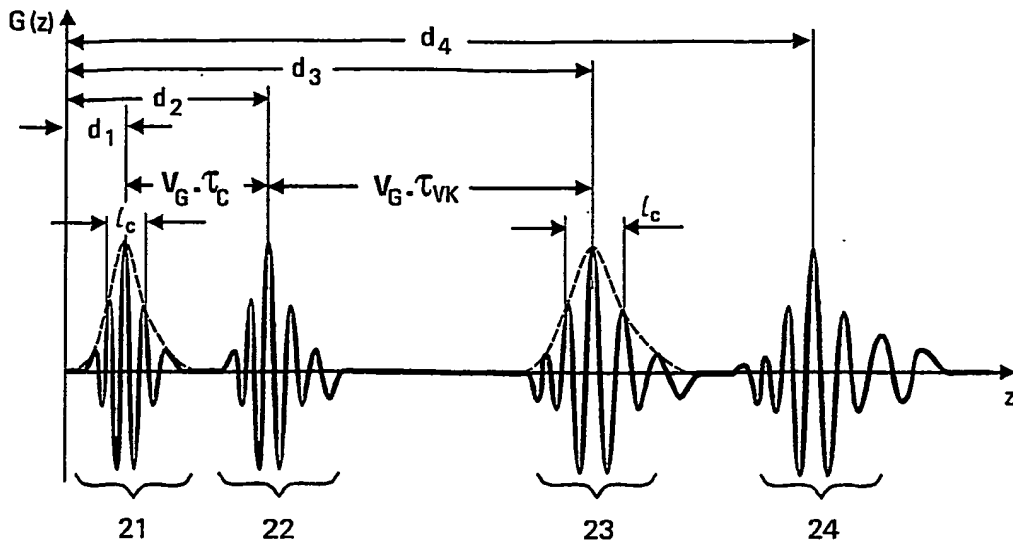
16. Anordnung nach mindestens einem der Ansprüche 13 bis 15, die zur Orientierung des Auges (7) relativ zum Messstrahl (5) eines Interferometers über eine Zieleinrichtung, bestehend aus einer Lichtquelle (33) einer Kollimationsoptik (34) und einem Umlenkspiegel (35), verfügt.
17. Anordnung nach mindestens einem der Ansprüche 13 bis 16, bei dem als Interferometers ein modifiziertes Michelson-Interferometer verwendet wird.
18. Anordnung nach mindestens einem der Ansprüche 13 bis 17, die zur Registrierung der Bewegung des Referenzspiegels (14) über ein Kalibrier-Interferometer verfügt.
19. Verfahren zur Messung von Dicke und Dispersion transparenter und teiltransparenter Gewebe und Körperflüssigkeiten, durch anwenden der Spektral-Interferometrie, bei dem aus den Ergebnissen der Dispersionsmessung der Gehalt darin enthaltener, die optischen Eigenschaften beeinflussender Stoffe, bestimmt wird.
20. Verfahren nach Anspruch 19, bei dem der Gehalt der enthaltenen Stoffe mit Hilfe gespeicherter Tabellen ermittelt wird.
21. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 19 bis 20, bei dem der Glukosegehalt mit Hilfe gespeicherter Tabellen aus den Ergebnissen der Dispersionsmessung ermittelt wird.
22. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 19 bis 21, bei dem zur Dispersionsmessung nur ein Teilbereich aus dem 1/P-Frequenzen Spektrum des spektralen Interferogramms benutzt wird.
23. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 19 bis 22, bei dem nur ein tiefpass-gefilterter Teil des 1/P-Spektrums des spektralen Interferogramms zur Dispersionsmessung benutzt wird.

24. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 19 bis 23, bei dem die Dispersionsmessung durch anwenden der Spektral-Interferometrie am Auge erfolgt.
25. Verfahren nach Anspruch 24, bei dem die relative Position des Auges (7) bezüglich eines Referenzspiegels (14) mit Hilfe einer Stirnstütze (63) fixiert und mittels eines Hohlspiegels (30) eingestellt wird.
26. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 24 bis 25, bei dem die Orientierung des Auges (7) relativ zum Messstrahl (5) eines Interferometers mit Hilfe eines Zielstrahls (32) erfolgt.
27. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 24 bis 26, bei dem als Interferometer ein modifiziertes Michelson-Interferometer verwendet wird.
28. Anordnung zur Messung von Dicke und Dispersion transparenter und teiltransparenter Gewebe und Körperflüssigkeiten, bestehend aus einem Spektral-Interferometer, und einer als Auswerteeinheit dienende Recheneinheit zur Bestimmung des Gehaltes darin enthaltener, die optischen Eigenschaften beeinflussender Stoffe.
29. Anordnung nach Anspruch 28, bei der in der Recheneinheit Tabellen zur Bestimmung des Gehaltes, insbesondere von Glukose gespeichert sind.
30. Anordnung nach mindestens einem der Ansprüche 28 bis 29, bei der nur ein tiefpass-gefilterter Teil des 1/P-Spektrums des spektralen Interferogramms zur Dispersionsmessung benutzt wird.
31. Anordnung nach mindestens einem der Ansprüche 28 bis 30, bei der das Spektral-Interferometer und die als Auswerteeinheit dienende Recheneinheit (61) zur Bestimmung am Auge (7) verwendet werden.

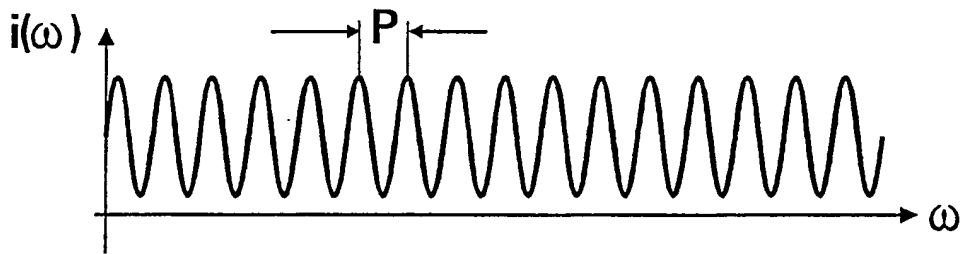
32. Anordnung nach Anspruch 31, die zum relativen Positionieren und Fixieren des Auges (7) bezüglich eines Referenzspiegels (14) über eine Stirnstütze (63) und einen Hohlspiegel (30) verfügt.
33. Anordnung nach mindestens einem der Ansprüche 32 bis 33, die zur Orientierung des Auges (7) relativ zum Messstrahl (5) eines Interferometers über eine Zieleinrichtung, bestehend aus einer Lichtquelle (33) einer Kollimationsoptik (34) und einem Umlenkspiegel (35), verfügt.
34. Anordnung nach mindestens einem der Ansprüche 32 bis 34, bei dem als Interferometer ein modifiziertes Michelson-Interferometer verwendet wird.
35. Anordnung nach mindestens einem der Ansprüche 32 bis 35, die zur Registrierung der Bewegung des Referenzspiegels (14) über ein Kalibrier-Interferometer verfügt.



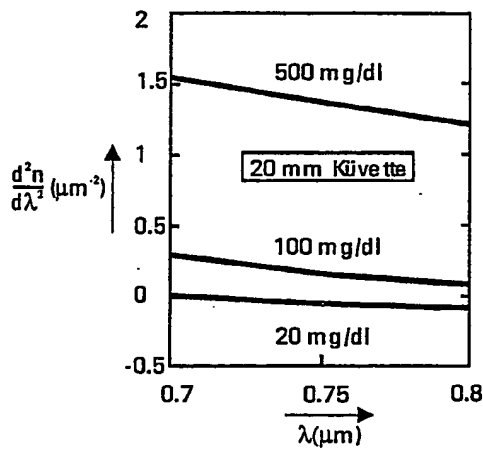
Figur 1



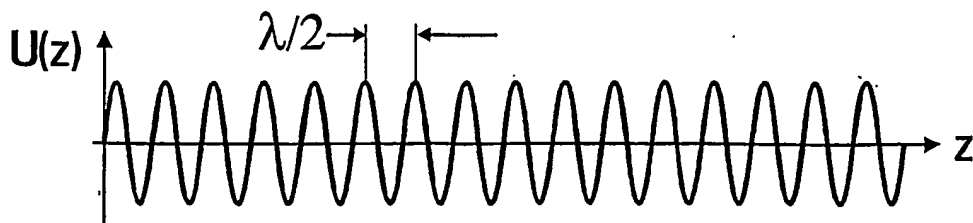
Figur 2



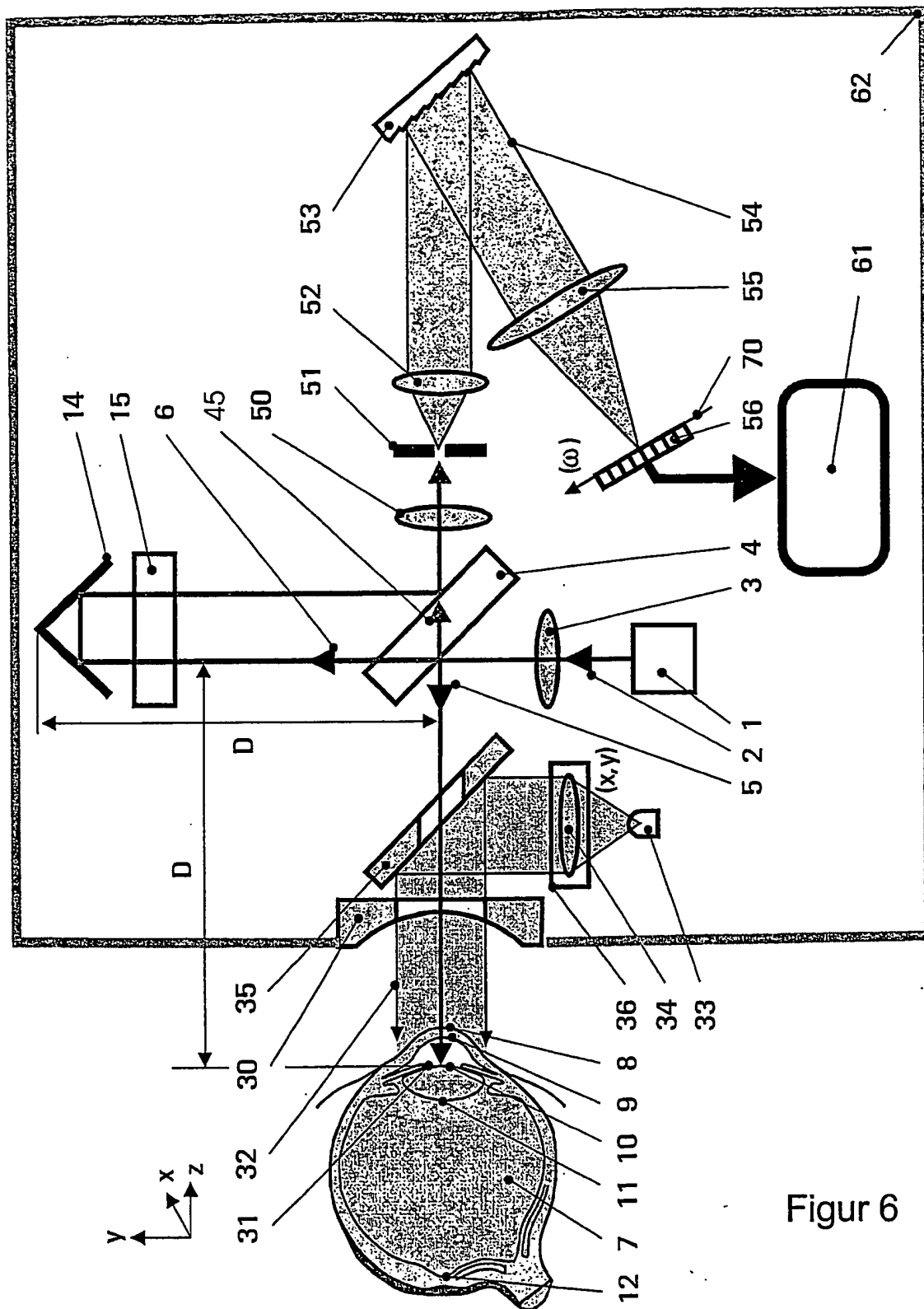
Figur 3



Figur 4

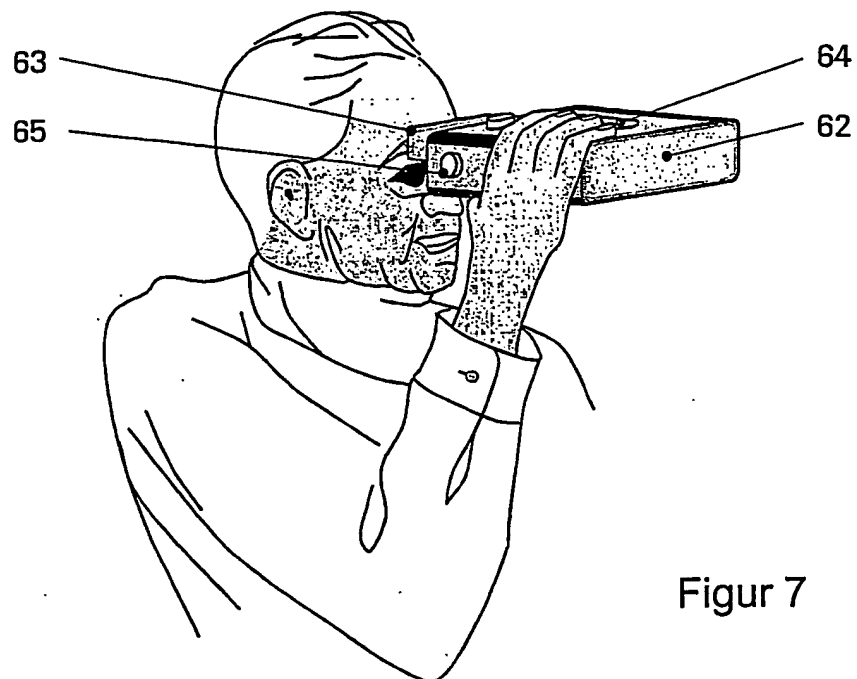


Figur 5



Figur 6

BEST AVAILABLE COPY



Figur 7

BEST AVAILABLE COPY

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61B5/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, INSPEC, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 44 39 900 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 9 May 1996 (1996-05-09) page 5, line 22 - page 8, line 21 page 9, line 21 - page 11, line 44 figures 1,3-7	1-35
A	US 6 381 015 B1 (SONEHARA TSUYOSHI ET AL) 30 April 2002 (2002-04-30) column 4, line 7 - column 17, line 39 figures	1-35
A	EP 0 589 191 A (STARK EDWARD W) 30 March 1994 (1994-03-30) claims 15-17 figure 1	7,15,25, 33
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.*** Special categories of cited documents :**

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 April 2004

Date of mailing of the international search report

27/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Willig, H

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 442 210 B1 (PENNEL JOHN D) 27 August 2002 (2002-08-27) column 6, line 60 - column 7, line 4 figure 2	7, 15, 25, 33
A	----- ESENALIEV R O ET AL: "NONINVASIVE MONITORING OF GLUCOSE CONCENTRATION WITH OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY" OPTICS LETTERS, OPTICAL SOCIETY OF AMERICA, WASHINGTON, US, vol. 26, no. 13, 1 July 2001 (2001-07-01), pages 992-994, XP001110430 ISSN: 0146-9592 -----	

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4439900	A	09-05-1996	DE 4439900 A1	09-05-1996
			AT 174196 T	15-12-1998
			AU 686373 B2	05-02-1998
			AU 2303195 A	29-11-1995
			CA 2189047 A1	16-11-1995
			WO 9530368 A1	16-11-1995
			DE 59504495 D1	21-01-1999
			EP 0758211 A1	19-02-1997
			FI 964263 A	23-10-1996
			JP 9512722 T	22-12-1997
			NO 964618 A	03-01-1997
			NZ 284432 A	24-11-1997
			US 5710630 A	20-01-1998
US 6381015	B1	30-04-2002	WO 9853733 A1	03-12-1998
EP 0589191	A	30-03-1994	US 5433197 A	18-07-1995
			DE 69308438 D1	10-04-1997
			DE 69308438 T2	16-10-1997
			DK 589191 T3	01-04-1997
			EP 0589191 A1	30-03-1994
US 6442210	B1	13-06-2002	US 2002071298 A1	13-06-2002
			AU 7712801 A	05-02-2002
			WO 0209271 A2	31-01-2002

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61B5/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, INSPEC, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 44 39 900 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 9. Mai 1996 (1996-05-09) Seite 5, Zeile 22 - Seite 8, Zeile 21 Seite 9, Zeile 21 - Seite 11, Zeile 44 Abbildungen 1,3-7	1-35
A	US 6 381 015 B1 (SONEHARA TSUYOSHI ET AL) 30. April 2002 (2002-04-30) Spalte 4, Zeile 7 - Spalte 17, Zeile 39 Abbildungen	1-35
A	EP 0 589 191 A (STARK EDWARD W) 30. März 1994 (1994-03-30) Ansprüche 15-17 Abbildung 1	7,15,25, 33
	----- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. April 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27/04/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Willig, H

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 6 442 210 B1 (PENNELL JOHN D) 27. August 2002 (2002-08-27) Spalte 6, Zeile 60 - Spalte 7, Zeile 4 Abbildung 2	7, 15, 25, 33
A	----- ESENALIEV R O ET AL: "NONINVASIVE MONITORING OF GLUCOSE CONCENTRATION WITH OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY" OPTICS LETTERS, OPTICAL SOCIETY OF AMERICA, WASHINGTON, US, Bd. 26, Nr. 13, 1. Juli 2001 (2001-07-01), Seiten 992-994, XP001110430 ISSN: 0146-9592 -----	

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4439900 A	09-05-1996	DE 4439900 A1	09-05-1996
		AT 174196 T	15-12-1998
		AU 686373 B2	05-02-1998
		AU 2303195 A	29-11-1995
		CA 2189047 A1	16-11-1995
		WO 9530368 A1	16-11-1995
		DE 59504495 D1	21-01-1999
		EP 0758211 A1	19-02-1997
		FI 964263 A	23-10-1996
		JP 9512722 T	22-12-1997
		NO 964618 A	03-01-1997
		NZ 284432 A	24-11-1997
		US 5710630 A	20-01-1998
US 6381015 B1	30-04-2002	WO 9853733 A1	03-12-1998
EP 0589191 A	30-03-1994	US 5433197 A	18-07-1995
		DE 69308438 D1	10-04-1997
		DE 69308438 T2	16-10-1997
		DK 589191 T3	01-04-1997
		EP 0589191 A1	30-03-1994
US 6442210 B1	13-06-2002	US 2002071298 A1	13-06-2002
		AU 7712801 A	05-02-2002
		WO 0209271 A2	31-01-2002